

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Е. А. Дикусар¹, А. Л. Пушкарчук¹, А. Г. Солдатов², С. А. Кутень³, С. Г. Стёпин⁴

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРОЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТСОДЕРЖАЩИХ ФУЛЛЕРЕНОЛОВЫХ РАДИОНУКЛИДНЫХ АГЕНТОВ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹Институт физико-органической химии НАН Беларуси

²НПЦ НАН Беларуси по материаловедению

³Институт ядерных проблем БГУ

⁴Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Проведено моделирование квантово-химическим методом теории функционала плотности (DFT) строения и электронной структуры метотрексатсодержащих фуллереноловых радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний. Квантово-химическое моделирование электронной структуры и анализ термодинамической устойчивости этих соединений позволяют сделать вывод о возможности их синтеза и практического применения.

Ключевые слова: квантово-химическое моделирование методом теории функционала плотности (DFT) электронной структуры, метотрексат, фуллереноловые кластеры, агенты-истребители опухолевых новообразований.

ВВЕДЕНИЕ

Для терапевтического уничтожения онкологических новообразований обычно применяют химиотерапию или лучевую терапию [1], а в изотопной медицине – вводят в опухоль соответствующие короткоживущие радионуклиды (⁵⁹Fe, ⁹⁰Y, ⁹⁵Zr, ¹¹⁴In, ¹⁴⁷Eu, ¹⁴⁸Eu, ¹⁵⁵Eu, ¹⁷⁰Tm, ¹⁸⁸Re, ²¹⁰Po, ²²²Rn, ²³⁰U, ²³⁷Pu, ²⁴⁰Cm, ²⁴¹Cm, ²⁵³Es). Дальнейшим, более высокотехнологичным и щадящим методом радиационной терапии является бинарная (или нейтронозахватная) технология, разработанная для избирательного воздействия на злокачественные новообразования и использующая тропные к опухолям лекарственные средства, содержащие нерадиоактивные нуклиды (¹⁰B, ¹¹³Cd, ¹⁵⁷Gd и др.) [2]. Триадная технология заключается в последовательном введении в организм комбинации из двух и более по отдельности неактивных и безвредных компонентов, тропных к опухолевым тканям и способных в них селективно накапливаться или вступать друг с другом в химическое взаимодействие и уничтожать опухолевые новообразования под действием определенных сенсibiliзирующих внешних воздействий [3].

Ранее [4, 5] мы сообщали о моделировании бисфуллереновых и бисфуллерено-

ловых эндоэдрических радионуклидных кластерных систем, содержащих щелочные металлы (Li, Na, K, Rb, Cs, Fr) и галогены (F, Cl, Br, I, At).

Целью настоящей работы является квантово-химическое моделирование электронной структуры и анализ термодинамической устойчивости новых метотрексатсодержащих фуллереноловых радионуклидных наноразмерных агентов-истребителей опухолевых новообразований. Необходимость предварительных исследований по моделированию такого рода объектов **5-7, 9-17** обусловлена очень высокой трудоемкостью, стоимостью и сложностью их практического получения [6–10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Неэмпирические квантово-химические расчеты электронной структуры и строения соединений **1-17** проводили на суперкомпьютере «Скиф-500» с производительностью 423,6 млрд. операций в секунду в Объединенном институте энергетических и ядерных исследований НАН Беларуси – Сосны. Расчеты проводили с использованием метода теории функционала плотности (Density Functional Theory, DFT) с применением уровня теории трехпараметрического функционала (B3LYP/

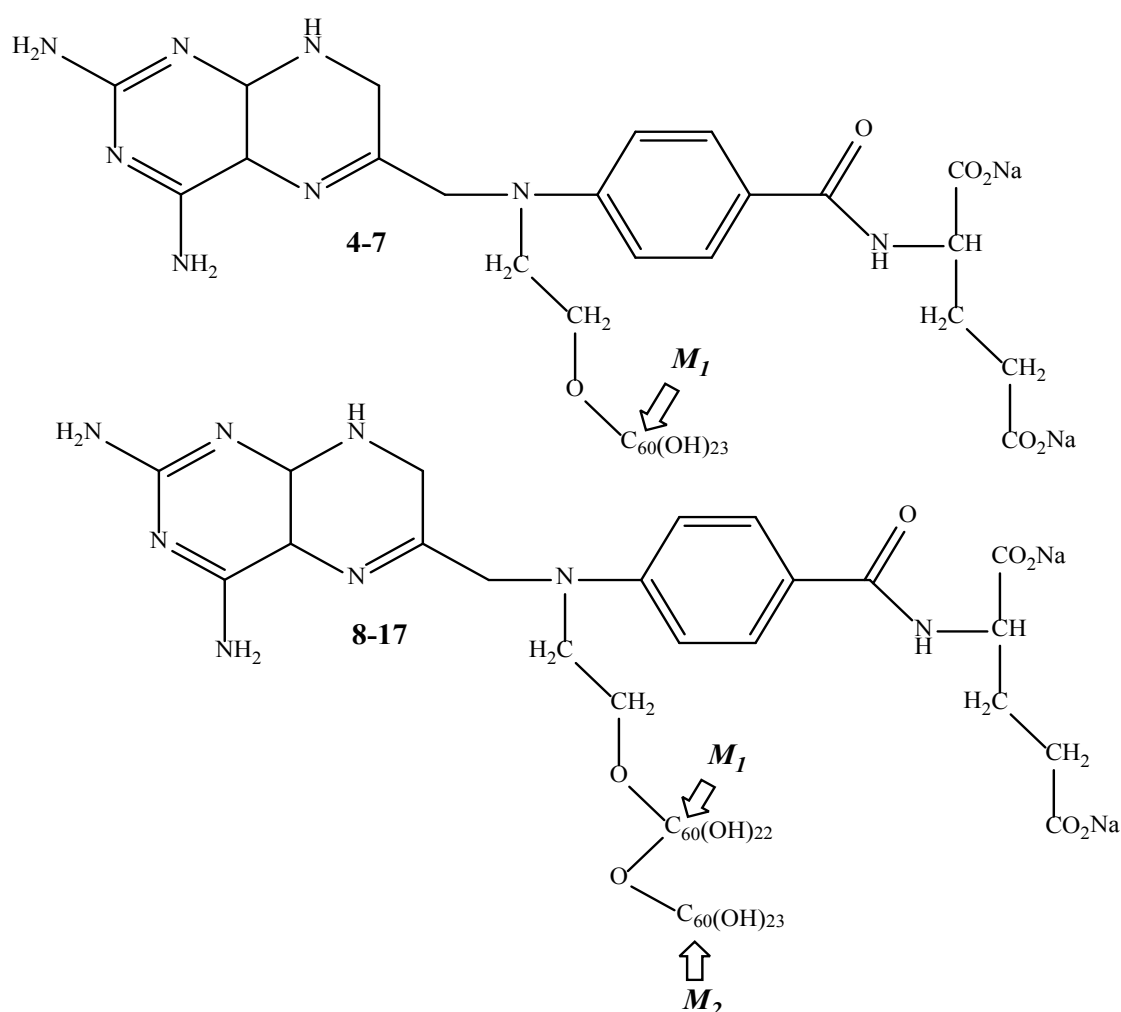
MIDI) с использованием программного пакета GAMESS [11] и базисного набора MIDI [12]. В процессе расчетов проводили полную оптимизацию всех геометрических параметров до достижения минимумов полных электронных энергий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Квантово-химическое DFT-моделирование [13] строения и электронной структуры фуллереноловых эндоэдрических, содержащих радионуклиды (^{59}Fe **1**, ^{210}Po **2**, ^{222}Rn **3**), кластерных систем проведено с целью разработки новых потенциальных радионуклидных наноразмерных агентов-

истребителей опухолевых новообразований **5-7**, **9-17** [14–19]. Для повышения эффективности данных потенциальных лекарственных средств перспективным является введение в состав их молекул структурных фрагментов известных лекарственных средств, например, антиметаболита, аналога фолиевой кислоты – метотрексата [20–22]. Формулы соединений представлены на рисунке 1. Квантово-химические модели пространственного строения приведены на рисунках 2, 3 (см. обложку журнала).

Полные энергии систем, вычисленные методом DFT для соединений **1-17**, и дипольные моменты приведены в таблице 1.



4-7: M_1 – отсутствует (**4**); $M_1 = ^{59}\text{Fe}$ (**5**), ^{210}Po (**6**), ^{222}Rn (**7**); **8-17:** M_1 и M_2 – отсутствует (**8**); M_2 – отсутствует, $M_1 = ^{59}\text{Fe}$ (**9**), ^{210}Po (**10**), ^{222}Rn (**11**); M_1 – отсутствует, $M_2 = ^{59}\text{Fe}$ (**12**), ^{210}Po (**13**), ^{222}Rn (**14**); $M_1 = M_2 = ^{59}\text{Fe}$ (**15**), ^{210}Po (**16**), ^{222}Rn (**17**)

Рисунок 1 – Схема строения эндоэдрических бакминстерфуллереноловых кластеров **4-17**

Таблица 1– Полные энергии систем (E , а.е.м.) и дипольные моменты (D , Дб) соединений **1-17**

№	E	D	№	E	D	№	E	D
1	–1258,1806975868	0	7	–27836,7147106178	13,25	13	–30654,4225408905	14,72
2	–20624,9882378313	0	8	–10029,4481521369	13,81	14	–31842,4447935164	13,89
3	–21813,0447589198	0	9	–11287,7159860250	14,68	15	–12545,9871565168	13,22
4	–6023,7182325482	13,07	10	–30654,4238832655	14,59	16	–51279,3977724870	15,43
5	–7281,9820386311	13,27	11	–31842,4441283242	13,95	17	–53655,4406238669	14,04
6	–26648,6942364500	13,58	12	–11287,7153864795	13,77			

Квантово-химическое моделирование позволяет сделать выводы об устойчивости и возможности существования бакминстерфуллереноловых кластеров **5-7, 9-17**, распределении в них электронной

плотности. Из данных квантово-химических расчетов следует (таблица 2), что энергии взаимодействия ($\Delta E_{Int.}$) эндоэдрических кластеров **5-7, 9-17**, полученные по формулам (1, 2):

$$\Delta E_{Int.(5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14)} = E_{(5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14)} - [E_{(1, 2, 3)} + E_{(4, 8)}] \quad (1),$$

$$\Delta E_{Int.(15, 16, 17)} = E_{(15, 16, 17)} - [2E_{(1, 2, 3)} + E_{(4, 8)}] \quad (2)$$

показывают, что термодинамическая устойчивость [23–27] эндоэдрических содержащих Ро и Рп бакминстерфуллереноловых кластерных систем C_{60} **6, 7, 10, 11, 13, 14, 16, 17** на ~32–254 кДж/моль ниже, чем устойчивость систем, состоящих из «пустых» бакминстерфуллереноловых кластеров C_{60} **4, 8** и составляющих их изолированных

компонентов **2, 3**. Устойчивость содержащих Fe систем **5, 9, 12, 15** оказалась выше на ~218–466 кДж/моль, чем устойчивость составляющих их изолированных компонентов **1, 4, 8**. Это обусловлено выигрышем в энергии благодаря образованию ковалентных связей С–Fe внутри фуллереновых сфер этих соединений.

Таблица 2 – Оценка энергии взаимодействия эндоэдрических бакминстерфуллереноловых кластеров **5-7, 9-17** ($\Delta E_{Int.}$)

№	$\Delta E_{Int.}$, а.е. (Хартри)	$\Delta E_{Int.}$, кДж/моль	№	$\Delta E_{Int.}$, а.е. (Хартри)	$\Delta E_{Int.}$, кДж/моль	№	$\Delta E_{Int.}$, а.е. (Хартри)	$\Delta E_{Int.}$, кДж/моль
5	–0,0831084961	–218,20	10	0,0125067027	32,84	14	0,0481175403	126,33
6	0,0122339295	32,12	11	0,0487827325	128,08	15	–0,1776092063	–466,31
7	0,0482808502	126,76	12	–0,0865367558	–227,20	16	0,0268553125	70,51
9	–0,0871363013	–228,78	13	0,0138490777	36,36	17	0,0970461096	254,79

Примечание: 1 а.е. Хартри = 2625,5 кДж/моль.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метотрексатсодержащие фуллереноловые радионуклидные металлокластеры являются перспективными объектами для разработки на их основе новых агентов диагностики и терапии онкологических заболеваний. Квантово-химическое моделирование электронной структуры и анализ термодинамической устойчивости этих соединений позволяют сделать вывод о возможности их синтеза и практического применения.

SUMMARY

E. A. Dikumar, A. L. Pushkarchuk, A. G. Soldatov, S. A. Kuten, S. G. Stepin
QUANTUM-CHEMICAL
MODELING OF STRUCTURE
OF METHOTREXATECONTAINING
FULLERENOLE RADIONUCLIDE
AGENTS OF CANCER THERAPY

A DFT-modeling of the structure and electronic structure of methotrexatecontaining fullereneole radionuclide agents of cancer therapy was carried out. Quantum-chemical

modeling of the electronic structure and the analysis of the thermodynamic stability of these compounds lead to the conclusion about the possibility of their synthesis and practical application.

Keywords: DFT-modeling of electronic structure, methotrexate, fullerenole clusters, agents-fighters of tumor growths.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mayles, P. Handbook of Radiation Therapy Physics: Theory and Practice / P. Mayles, A. Nahum, J. C. Rosenwald. – Taylor & Francis, 2007. – 1450 p.
2. Hosmane, N. S. Boron and Gadolinium Neutron Capture Therapy for Cancer Treatment / N. S. Hosmane, J. A. Maquire, Y. Zhu. – World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2012. – 300 p.
3. Vorst, A. V. RF / Microwave Interaction with Biological Tissues / A. V. Vorst, A. Rosen, Y. Kotsuka. – IEEE Press, Wiley Interscience, A John Wiley & Sons., Inc., Publ., 2006. – 346 p.
4. Квантово-химическое проектирование эндоэдрических бисбакминстерфуллереновых кластерных систем для разработки нанокапсулированных радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар [и др.] // Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов: межвуз. сб. науч. тр. / под общей редакцией В. М. Самсонова, Н. Ю. Сдобнякова. – Тверь: Твер. гос. ун-т, 2015. – Вып. 7. – С. 193–207.
5. Квантово-химическое проектирование эндоэдрических бакминстерфуллереновых кластерных систем для создания радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний / Е. А. Дикусар [и др.] // Вестник фармации. – 2015. – № 4 (70). – С. 51–59.
6. Adelstein, S. J. Isotopes for Medicine and the Life Sciences / S. J. Adelstein, F. J. Manning // Committee on Biomedical Isotopes, Institute of Medicine, 1995. – 144 p.
7. Bergmann, H. Radioactive Isotopes in Clinical Medicine and Research / H. Bergmann, H. Sinzinger. – Basel: Rirkhäuser Verlag, 1995. – 300 p.
8. Mann, L. T. Jr. A semimicro synthesis of Ferrocene (^{59}Fe) and some derivatives useful as «tags» for proteins / L. T. Jr. Mann // J. Labelled. Compounds. – 1967. – Vol. 3. – № 2. – P. 87–97.
9. Биометаллоорганическая химия / под. ред. Ж. Жауэна; пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 494 с.
10. Противоопухолевая активность производных фуллерена и возможности их использования для адресной доставки лекарств / М. А. Орлова [и др.] // Онкогематология. – 2013. – № 2. – С. 83–89.
11. General Atomic and Molecular Electronic-Structure System / M. W. Shmidt [et al.] // J. Comput. Chem. – 1993. – Vol. 14. – № 7. – P. 1347–1363.
12. Huzinaga, S. Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations / S. Huzinaga, J. M. Andzelm, M. Klobukowski. – Amsterdam: Elsevier, 1984. – 340 p.
13. Ghosh, S. K. Concepts and Methods in Modern Theoretical Chemistry. Atoms, Molecules and Clusters / S. K. Ghosh, P. K. Chattaraj. – CRC Press, 2013. – 856 p.
14. Quantum-chemical designing of endohedral containing Po^{210} derivatives of buckminsterfullerene C_{60} – C_{80} for development of radionuclide nanosized agents for cancer therapy / E. A. Dikumar [et al.] // Nonlinear Dynamics and Applications: Proceedings of the 21-st Annual Seminar (NPCS'2014) / Ed. by L. F. Babichev, V. I. Kuvshinov, V. V. Shaparau. – Minsk, May 20–23, 2014. – Vol. 20. – P. 50–55.
15. Quantum-chemistry projecting of the radionuclide carborane and fullerene nanocluster agents for diagnostics and therapy of oncological diseases / E. A. Dikumar [et al.] // Proceedings of international conference nanomeeting. – 2013. Physics, chemistry and application of nanostructures. Reviews and short notes. – Minsk, Belarus, 24–27 may 2013. – Ed. V. E. Borisenko, S. V. Gaponenko, V. S. Gurin, C. H. Kam, 2013. – P. 324–327.
16. Quantum-chemical simulation of the structure of carborane and endohedral buckminsterfullerene derivatives / E. A. Dikumar [et al.] // Nonlinear Phenomena in Complex Systems. – 2011. – Vol. 14. – № 4. – P. 356–362.
17. Fullerene nanocluster as agents for diagnostics and therapy of oncological diseases / E. A. Dikumar [et al.] // Book of abstracts of the 5th International Symposium “Methods and applications of computational chemistry”. Kharkiv, Ukraine, 1–5 July 2013. – Kharkiv, 2013. – P. 99.
18. Quantum-chemical simulation of the structure of the endohedral buckminsterfullerene derivatives / E. A. Dikumar [et al.] //

Fundamental and Applied NanoElectroMagnetics (FANEM'12). The 25th anniversary of the Research Institute for Nuclear Problems BSU. Conference Proceedings. – May 22–25, 2012. – Minsk, Belarus: Belarussian State University, 2012. – P. 15.

19. Quantum-chemical modeling of endohedral derivatives of buckminsterfullerenes Gd@C₆₀(CHR)₂ and Gd@C₈₀(CHR)₂ / E. A. Dikusat [et al.] // Theoret. and experiment. chem. – 2010. – Vol. 46. – № 4. – P. 213–217.

20. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский – М.: Новая Волна, 2014. – 1200 с.

21. Эллиот, В. Биохимия и молекулярная биология / В. Эллиот, Д. Эллиот – М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2002. – 446 с.

22. Huennekens, F. M. The methotrexate story: a paradigm development of cancer therapeutic agents / F. M. Huennekens // Adv. Enzyme Regulation. – 1994. – Vol. 34, № 1. – P. 392–419.

23. Sandler, S. I. Chemical, biochemical, and engineering thermodynamics / S. I. Sandler. – John Wiley & Sons., Inc., 2006. – 760 p.

24. Demerel, Y. Nonequilibrium thermodynamics: transport and rate processes in physical, chemical and biological systems / Y. Demerel. – 3rd ed. – Amsterdam, Oxford: Elsevier Science, 2014. – 792 p.

25. Молекулярное моделирование: теория и практика / Х.-Д. Хельтье [и др.]. – М.: Лаборатория знаний, 2010. – 318 с.

26. Каплан, И. Г. Межмолекулярные взаимодействия / И. Г. Каплан. – М.: Бинном. Лаборатория знаний, 2012. – 394 с.

27. Романовский, И. В. Теоретический курс биоорганической химии: учебно-методическое пособие / И. В. Романовский, О. Н. Ринейская, В. В. Пинчук. – Минск: БГМУ, 2010. – 166 с.

Адрес для корреспонденции

220072, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Сурганова 13,
Институт физико-органической химии
Национальной академии наук Беларуси,
тел. +375-17-2841600,
моб. +375-29-6228644,
e-mail: dikusat@ifoch.bas-net.by,
Дикусар Е. А.

Поступила 30.12.2016 г.

С. В. Баярка, С. А. Карпушина

ИДЕНТИФИКАЦИЯ МИРТАЗАПИНА И ЕГО МЕТАБОЛИТА В МОЧЕ НА ОСНОВЕ КОМБИНИРОВАНИЯ МЕТОДОВ ТСХ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Предложены условия обнаружения и идентификации миртазапина в моче после приема разовой терапевтической дозы антидепрессанта на основе комбинированного использования методов ТСХ и масс-спектрометрии. Разработана методика жидкость-жидкостной экстракции миртазапина и его метаболита из мочи хлороформом при pH 8–9. Предварительно проводили кислотный гидролиз конъюгатов и экстракционную очистку гидролизата диэтиловым эфиром из кислой среды. Установлены параметры хроматографической подвижности нативного соединения и N-оксида миртазапина в скрининговых ТСХ-системах, а также результаты их визуализации хромогенными реактивами, используемыми для токсикологического скрининга в систематическом токсикологическом анализе. Предложены подвижные фазы с обратной корреляцией значений k_R нативного вещества и метаболита: этилацетат – метанол – 25% раствор аммиака (85:10:5); метанол – 25% раствор аммиака (100:1,5); циклогексан – толуол – диэтиламин (75:15:10); толуол – ацетон – этанол – 25% раствор аммиака (45:45:7,5:2,5). Структуру нативного соединения и метаболита, экстрагированных из мочи, подтверждали масс-спектрометрически. Использовали ионизацию электронным ударом (70 эВ), прямой ввод пробы в ионную камеру, режим полного сканирования.

Ключевые слова: миртазапин, N-оксид миртазапина, экстракция из мочи, тонкослойная хроматография, масс-спектрометрия.

Рисунки к статье ЕА. Дикусар, А. Л. Пушкарчук, А. Г. Солдатов, С. А. Кутень, С. Г. Стёпин
«Квантово-химическое моделирование строения метотрексатсодержащих фуллереноловых
радионуклидных агентов терапии онкологических заболеваний» (С. 52-56)

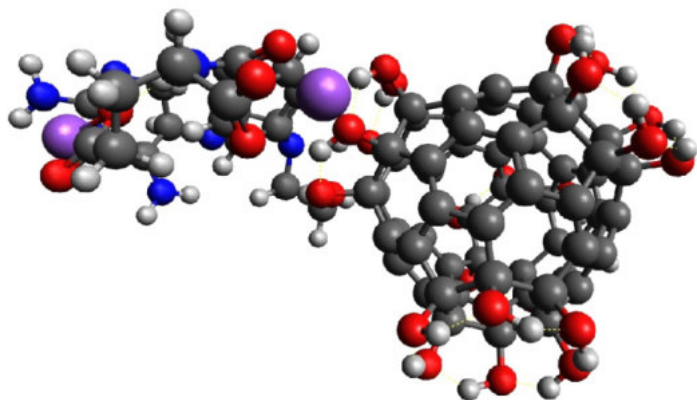


Рисунок 2 – Квантово-химическая модель
«пустого» бисфуллеренолового
метотрексатсодержащего наноконтейнера 4
для нанокапсулирования радионуклидов
(^{59}Fe 1, ^{210}Po 2, ^{222}Rn 3)

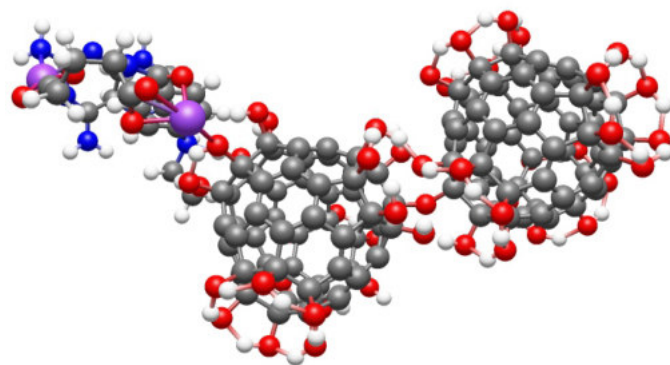
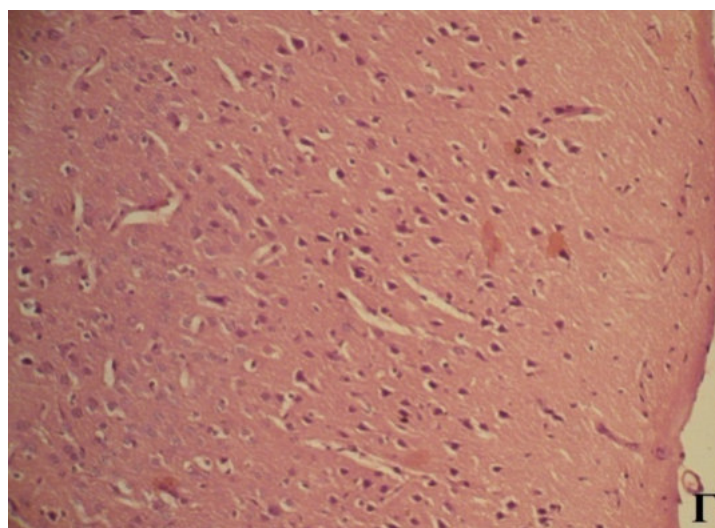
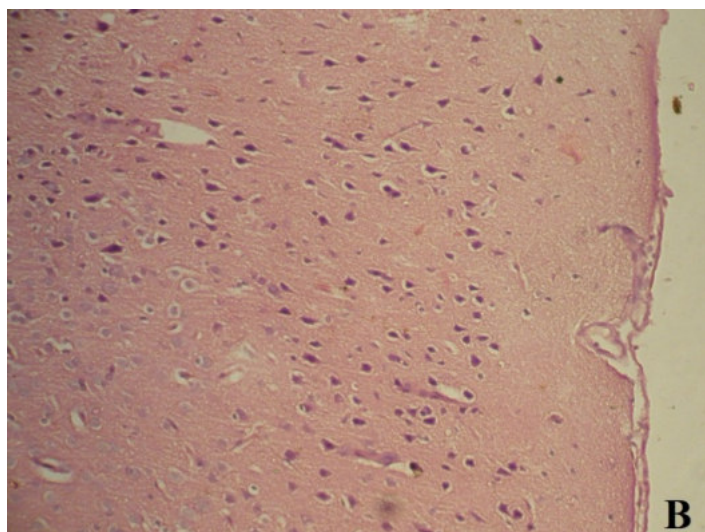
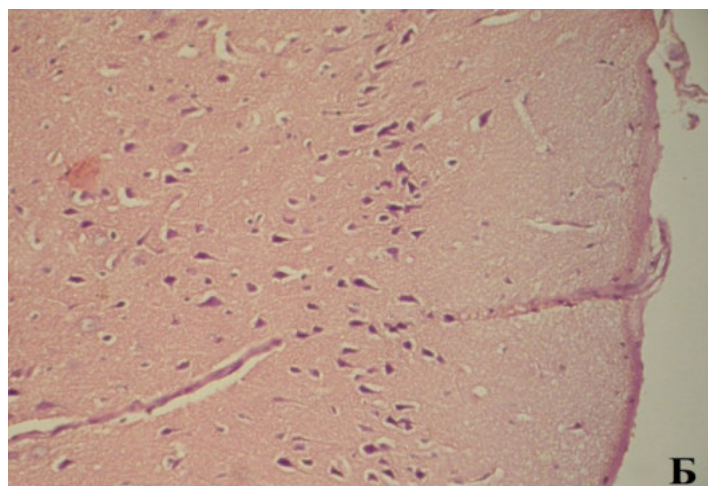
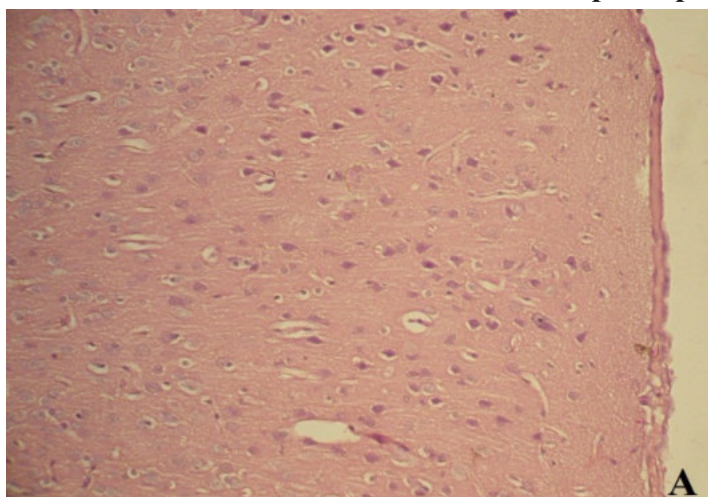


Рисунок 3 – Квантово-химическая модель
«пустого» бисфуллеренолового
метотрексатсодержащего наноконтейнера 8
для нанокапсулирования радионуклидов
(^{59}Fe 1, ^{210}Po 2, ^{222}Rn 3)

Рисунок к статье Ю. С. Букатару, И. И. Заморский, С. В. Колесник «Влияние производного
2-бензамида-2(2-оксодолин-3-илиден) уксусной кислоты на морфометрические и гистохимические
показатели состояния головного мозга крыс при хронической гипобарической гипоксии» (С. 62-66)



А – головной мозг интактной крысы. Б – головной мозг крысы группы хронической гипобарической гипоксии. Выраженный периваскулярный отек, хроматолиз, вакуолизация цитоплазмы. В – головной мозг крысы группы референс-ЛС мексидола. Очаги периваскулярного отека. Г – головной мозг крысы группы ZNM. Очаги периваскулярного отека. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.

Рисунок 1 – Микрофотографии гистологических препаратов головного мозга крыс